

## 明 細 書

### 涙液及び唾液乾燥症治療用医薬組成物

#### 技術分野

- [0001] 本発明は、(－)－(S)－2, 8－ジメチル－3－メチレン－1－オキサ－8－アザスピロ[4. 5]デカン(以下化合物Aという)、またはその製薬学的に許容される塩を有効成分とする涙液及び唾液乾燥症治療用医薬組成物に関する。また、本発明は、化合物A、またはその製薬学的に許容される塩を有効成分とする選択的涙液及び唾液分泌促進用医薬組成物に関する。さらにまた本発明は、徐放性涙液及び唾液分泌促進用医薬組成物を製造するための化合物Aまたはその製薬学的に許容される塩の使用に関する。また、本発明は徐放性製剤形態を有する上記記載の涙液及び唾液乾燥症治療用医薬組成物に関する。

#### 背景技術

- [0002] 口及び眼は体の中で最も外部環境にさらされる領域の一つである。通常ヒトにおいて唾液は、食物の消化、口腔・消化管粘膜の潤滑・保護、及び感染防御に重要な機能を果たしており、唾液分泌が十分でない場合、種々の口腔衛生や健康上の問題を引き起こすことが知られている。例えば、口腔内の不快感、口腔粘膜・舌のひび割れ、不快感による睡眠障害、清浄作用や感染防御機構の破綻による歯周病及び齲歯の増加、消化不良、口腔内の食物の蓄積、歯垢、極度の口臭、等である(

非特許文献1:、

非特許文献2:及び

非特許文献3: )。

- [0003] 一方、涙液は正常な視覚機能を維持するために重要な役割を担っている。すなわち、涙液は角膜屈折性及び屈折力の保持、角膜及び結膜の保護、瞬目運動時の潤滑、及びリゾチームやIgA分泌による感染防御のために必須である。涙液分泌減少により、眼の乾燥感、異物感、疲労感、掻痒感あるいは灼熱感を有するようになり、この現象が持続すると角膜上皮組織の障害、真菌、細菌、ウイルスの感染が起きやすくなることが報告されている(

非特許文献1:、

非特許文献4:及び

非特許文献5:)。

- [0004] 唾液及び涙液分泌が低下する原因は様々であるが、主として関節リウマチ、シェーグレン症候群及び全身性エリテマトーデスなどのリウマチ・自己免疫疾患、糖尿病、肝硬変及び腎不全などの内科疾患、アレルギー性角結膜炎、エイズ等のウイルス性疾患、癌治療における放射線照射による唾液腺及び涙腺障害、加齢、精神的疲労などが報告されている(非特許文献6:)。

- [0005] 通常唾液腺及び涙腺の再生速度は非常に緩やかであるため、様々な原因により破壊あるいは萎縮した組織を回復させることは非常に困難である(非特許文献7:)。また、口腔及び眼乾燥症は、抗高血圧薬、抗うつ薬、鎮痙薬、利尿薬、筋弛緩薬、抗精神病薬、食欲抑制薬、パーキンソン病治療薬を含む様々な薬物の投与による副作用としての報告もある(非特許文献1:)。

- [0006] シェーグレン症候群は、自己免疫反応によって外分泌腺障害が起こり、眼や口などの乾燥症状を示す疾患であり、しばしば関節リウマチを始めとしたリウマチ疾患に併発する。障害を受けた外分泌腺は結合組織や炎症性細胞と置き換えられるため、乾燥症状が持続することになり、その症状は不可逆的である(非特許文献8:)。

- [0007] 頭頸部癌治療において、頭または首への50グレイ(Gy)ほどの放射線照射により、容易に外分泌腺は破壊され、唾液及び涙液分泌量が減少する。また、眼及び口腔乾燥は放射線照射後すぐに始まり進行性、持続性及び回復不能性であるとの報告がある(非特許文献9:及び非特許文献10:)。

- [0008] 口腔及び眼乾燥症が起きると、前述したように日常生活上極めて多くの、かつ重度の苦痛を持続的に感じ続けることになる。このためこれらに対する適切な対応が強く求

められている。

[0009] 現在の乾燥症治療は以下のように対症療法に限られている(

非特許文献1:及び

非特許文献11:)。眼乾燥は人工涙液あるいは自己血清の点眼に反応するが、これらの点眼は頻回でなければならない。ソフトコンタクトレンズが角膜を保護するために推奨されているが、感染症の危険性が増大する。涙液の蒸発を防ぐために保湿ゴーグルも用いられる。涙液の結膜囊から鼻腔への流出を防ぐために涙点プラグによる涙点閉鎖も行われるが、人工涙液の点眼が必須であり抗生物質の点眼も必要となることもあり煩雑を極める。

[0010] 一方、口腔乾燥対策として合成唾液、含嗽剤及び口腔用軟膏の使用が試みられる。しかしながら、このような製剤は刺激性であったり苦みがあったり、または湿潤作用の持続時間が短い等が懸念されるため、改善が求められている。また、軽度の口内乾燥には液体あるいはハードキャンディを摂ることも行われる。しかし、口腔乾燥症患者は齲歯や歯周病に罹りやすくなっているため従来のキャンディなどにふくまれる糖分が懸念される。さらに液体あるいはキャンディは重度の口腔乾燥症には多くの場合効果が無く、軽症例でも効果は長時間持続しないため、更なる対策が求められている。

[0011] ところで、涙腺及び唾液腺上にはムスカリン受容体が存在し、この受容体を刺激することにより涙液及び唾液分泌が起きることが知られている(

非特許文献12:)。ムスカリン受容体作動薬であるピロカルピンあるいはセビメリンがすでに眼または口腔乾燥症治療のために用いられている。また、頭頸部癌への放射線照射の際、これらのムスカリン受容体作動薬を予防的に投与することにより唾液腺の放射線障害を抑制し、唾液分泌能を保存できることが知られている(

非特許文献13:及び

非特許文献14:)。しかし、ムスカリン受容体は体内の多くの組織に存在しているため、発汗に代表される好ましくない作用が伴う。

[0012] 一方、ムスカリン受容体作動薬は唾液腺の細胞増殖を促進することが知られているが、そのために必要な量は唾液分泌促進用量をはるかに超えた高用量であり(非特許文献15:)、破壊された唾液腺修復作用を伴った唾液分泌剤ですらヒトへの実

用化には至っていないのが現状である。

[0013] 化合物Aは

特許文献1:、

特許文献2:、及び

特許文献3:で開示されたムスカリン受容体アゴニストである。

特許文献3:は化合物Aの眼乾燥症治療への応用の可能性を既に報告しているが、「涙液及び唾液分泌促進作用」並びに「腺細胞増殖促進作用」は知られていない。また、ピロカルピンによるシェーグレン症候群の乾燥症状の治療では何らかの原因により涙液より唾液の方が顕著に分泌されると報告されている（

非特許文献12:）。よって、眼乾燥の治療のために十分なムスカリン受容体刺激を涙腺で達成するためには、口腔乾燥治療のためより高い投与量の化合物が必要となり、好ましくない副作用が高い頻度で発生することが懸念されている。口腔及び眼乾燥の両方を呈する疾患、例えばシェーグレン症候群の治療のために、発汗を代表とする好ましくない作用を伴わない涙液及び唾液乾燥症治療用医薬組成物が求められている。

[0014] 特許文献1:特公平5-44948号公報

特許文献2:国際公開第92/20683号パンフレット

特許文献3:特開2003-63964号公報

非特許文献1:ポーターら、「アン アップデイト オブ エチオロジィー アンド マネージメント オブ ゼロストミア」、オーラル サージェリー オーラル メディシン オーラル パソロジー、2004、97、p. 28-46、(Porter SR et al,「An update of the etiology and management of xerostomia」, Oral Surgery Oral Medicine Oral Pathology, 2004, 97, p.28-46)

非特許文献2:カッソラートら、「ゼロストミア:クリニカル アスペクツ アンド トリートメント」、ジェロドントロジィー、2003、20、p. 64-77、(Cassolato SF et al,「Xerostomia: Clinical Aspects and Treatment」, Gerodontology, 2003、20、p.64-77)

非特許文献3:グッゲンハイマーら、「ゼロストミア エチオロジィー、レコグニション アンド トリートメント」、ジャーナル オブ アメリカン デンタル アソシエーション、200

3、134、p. 61-69、(Guggenheimer J et al, 「Xerostomia. Etiology, Recognition and Treatment」、Journal of American Dental Association、2003、134、p.61-69)

非特許文献4:シャウムベルクラ、「エピデミオロジー オブ ドライアイ シンドローム」、アドヴァンシーズ イン エクスペリメンタル メディシン アンド バイオロジー、2002、506、パートB、p. 989-998、(Schaumberg DA et al, 「Epidemiology of Dry Eye Syndrome」、Advances in Experimental Medicine and Biology、2002、506、Pt B、p.989-998)

非特許文献5:トダら、「オキュラー ファティーグ イズ ザ メジャー シンプトン オブ ドライアイ」、アクタ オフタルモロジカ、1993、71、p. 347-352、(Toda I et al, 「Ocular Fatigue is The Major Symptom of Dry Eye」、Acta Ophthalmologica、1993、71、p.347-352)

非特許文献6:フォックス、「シェーグレンズ シンドローム:エボルビング セラピーズ」、エキスパート オピニオン イン インヴェスティゲーティブ ドラッグス、2003、12、p. 247-254、(Fox RI 「Sjogren's Syndrome: Evolving therapies」、Expert Opinion in Investigative Drugs、2003、12、p.247-254)

非特許文献7:ジョンソンら、「オーラル ピロカルピン フォー ポストイラディエーション ゼロストミア イン ペイシェンツ ウイズ ヘッド アンド ネック キャンサー」、ザ ニュー イングランド ジャーナル オブ メディシン、1993、329、p.390-395、(Johnson JT et al, 「Oral Pilocarpine for Post-Irradiation Xerostomia in Patients with Head and Neck Cancer」、The New England Journal of Medicine、1993、329、p.390-395)

非特許文献8:フォックスら、「アップデート イン シェーグレン シンドローム」、カレント オピニオン イン リウマトロジー、2000、12、p.391-398、(Fox RI et al, 「Update in Sjogren Syndrome」、Current Opinion in Rheumatology、2000、12、p.391-398)

非特許文献9:アトキンソンら、「サリバリー エンハンスメント:カレントステイタス アンド フューチャー セラピーズ」、ジャーナル オブ デンタル エデュケーション、2001、65、10、p.1096-1101、(Atkinson JC et al, 「Salivary Enhancement: Current Status and Future Therapies」、Journal of Dental Education、2001、65、10、p.1096-1101)

非特許文献10:エネロスら、「エフェクト オブ フラクショネイテッド ラジオセラピー オン サリバリー グランド ファンクション」、キャンサー、1972、30、p.1147-1153 (Eneroth CM et al, 「Effect of Fractionated Radiotherapy on Salivary Gland Function」、Cancer、1972、30、p. 1147-1153)

非特許文献11:シェパードら、「ガイドラインズ フォー ザ トリートメント オブ クロニック ドライアイ ディジーズ」、マネージド ケア、2003、12、12サブプリメント、p.20-25、(Sheppard JD, 「Guidlines for the Treatment of Chronic Dry eye disease」、Managed Care、2003、12、12 Supplement、p.20-25)

非特許文献12:フォックスら、「ショート アナリティカル レビュー、ユース オブ ムスカリニック アゴニスト イン ザ トリートメント オブ シェーグレンズ シンドローム」、クリニカル イムノロジー、2001、101、3、249-263、(Fox RI et al, 「SHORT ANALYTICAL REVIEW Use of Muscarinic Agonists in the Treatment of Sjogren's Syndrome」、Clinical Immunology、2001、101、3、249-263)

非特許文献13:ジーマーマンら、「コンコミットアント ピロカルピン デュアリング ヘッド アンド ネック イラディエーション イズ アソシエイテッド ウイズ ディクリースド ポストトリートメント ゼロストミア」、インターナショナル ジャーナル オブ ラディエーション オンコロジー バイオロジー フィジックス、1997、37、3、p.571-575、(Zimmerman RP et al, 「Concomitant Pilocarpine During Head and Neck Irradiation is Associated with Decreased Posttreatment Xerostomia」International Journal of Radiation Oncology Biology Physics、1997、37、3、p.571-575)

非特許文献14:コッペスら、「ムスカリニック レセプター スティミュレーション インクリーシーズ トレランス オブ ラット サリバリー グランド ファンクション トゥー ラディエーション ダメージ」、インターナショナル ジャーナル オブ ラディエーション バイオロジー、1997、72、5、p.615-625、(Coppes RP et al, 「Muscarinic Receptor Stimulation Increases Tolerance of Rat Salivary Gland Function to Radiation Damage」、International Journal of Radiation Biology、1997、72、5、p.615-625)

非特許文献15:キクチら、「エフェクツ オブ シアラゴース オン ザシンセシース オブ ポリアミンズ アンド ディーエヌエイ イン ミューライン パロチッド グランド」、

バイオケミカル アンド バイオフィジカル リサーチ コミュニケーションズ、1987、144、3、p.1161-1166、(Kikuchi K et al.、「Effects of Sialagogues on The Sythesis of Polyamines and DNA in Muraine Parotid Gland」、Biochemical and Biophysical Research Communications、1987、144、3、p.1161-1166)

## 発明の開示

### 発明が解決しようとする課題

- [0015] 従って、本発明の目的は、発汗作用等の望ましくない作用を最小限化する涙液及び唾液乾燥症治療用医薬組成物を提供することであり、また、本発明の目的は、発汗等の望ましくない作用を最小限化し、かつ涙液及び唾液の分泌を促進する選択的涙液及び唾液分泌促進用医薬組成物を提供することである。

### 課題を解決するための手段

- [0016] 本発明者らは、ムスカリン受容体作動薬に関する涙液及び唾液の分泌作用、並びに涙腺細胞と唾液腺細胞の増殖作用、更には、その望ましい作用と同時に起こる好ましくない作用の回避について鋭意研究を行った。

本発明者らは、口腔乾燥症状の改善に効果のあるピロカルピン及びセビメリンにつき皮下瞬時投与を行ったところ、涙液分泌促進を達成するためには唾液分泌促進のためより高い投与量が必要であり、この投与量では強い発汗作用が避けられないことを知った。

- [0017] そこで、ピロカルピンやセビメリンを徐放化しその発汗作用回避の目的で検討を進めたが、皮下瞬時投与と同様、発汗作用を十分に抑制するには至らず、唾液分泌を認めただけに留まった。

これらの知見及び上記既存技術を考慮すると、涙液及び唾液分泌を促すには、唾液分泌よりもはるかに多くの一回投与量が必要であると思われ、更に汗腺刺激による発汗の作用、並びにピロカルピン、セビメリンの徐放化による発汗作用回避も十分に効果をもたらさない事実をも考慮すると、ムスカリン受容体作動薬による本発明の課題解決は非常に困難であると考えられた。

- [0018] このような状況下、マウスに化合物Aの皮下瞬時投与を行い、更にその作用についての検討を進めたところ、これまでの予想を覆し発汗作用を伴わず涙液及び唾液分

泌を促進することが明らかとなった。また、更に驚くべきことに、マウスに化合物Aを持続的に投与したところ、これまでの技術レベルからの予想に反し、発汗作用を十分に抑制したまま唾液のみならず涙液の分泌を更に促進し、唾液腺及び涙腺の腺細胞増殖をも促進することを見出し本発明を完成するに至った。

[0019] すなわち本発明は、

1. (－)－(S)－2, 8－ジメチル－3－メチレン－1－オキサ－8－アザスピロ[4. 5]デカン、またはその製薬学的に許容される塩を有効成分とする涙液及び唾液乾燥症治療用医薬組成物、
  2. 有効成分が、上記1記載の化合物のL－酒石酸塩1水和物である上記1記載の医薬組成物、
  3. 選択的涙液及び唾液分泌促進作用を有する上記1記載の医薬組成物、
  4. 腺細胞増殖作用を有する上記1又は3記載の医薬組成物、
  5. 徐放性製剤形態を有する上記1又は3記載の医薬組成物、
  6. 上記1記載の化合物、またはその製薬学的に許容される塩と、徐放性医薬担体とを含有する、上記5記載の医薬組成物、
  7. リウマチ、自己免疫疾患、内科疾患、加齢による唾液腺及び涙腺の萎縮、アレルギー性角結膜炎、ウイルス性疾患、放射線照射による唾液腺及び涙腺障害、加齢、精神的疲労、薬物投与時の副作用を原因とする乾燥症を適応症とする上記2に記載の医薬組成物、
- に関する。

[0020] また、本発明は、選択的涙液及び唾液分泌促進剤としての上記1記載の化合物A、またはその製薬学的に許容される塩の使用に関するものであり、上記1記載の化合物A、またはその製薬学的に許容される塩が、化合物AのL－酒石酸塩1水和物である、また、徐放性製剤で投与することからなる選択的涙液及び唾液分泌促進剤としての上記1記載の化合物A、またはその製薬学的に許容される塩の使用に関する。

[0021] また、本発明は、選択的涙液及び唾液分泌促進剤を製造するための上記1記載の化合物A、またはその製薬学的に許容される塩の使用に関するものであり、上記1記載の化合物A、またはその製薬学的に許容される塩が、化合物AのL－酒石酸塩1



水和物である、選択的涙液及び唾液分泌促進剤を製造するための上記1記載の化合物A、またはその製薬学的に許容される塩の使用、適応疾患がリウマチ、自己免疫疾患、放射線照射による唾液腺及び涙腺障害である選択的涙液及び唾液分泌促進剤を製造するための上記1記載の化合物A、またはその製薬学的に許容される塩の使用、さらに徐放性製剤として投与される唾液及び涙液分泌促進剤を製造するための上記1に記載の化合物A、またはその製薬学的に許容される塩の使用に関する。

[0022] 更に本発明は、上記1記載の化合物A、またはその製薬学的に許容される塩の有効量を、眼乾燥症及び唾液乾燥症患者に投与することからなる、涙液及び唾液分泌促進を必要とする疾患の治療方法、眼乾燥症及び唾液乾燥症患者がリウマチ、自己免疫疾患、放射線照射による唾液腺及び涙腺障害を有する上記治療方法、上記1記載の化合物A、またはその製薬学的に許容される塩が、化合物AのL-酒石酸塩1水和物である上記の治療方法、更に、徐放性製剤として投与することからなる上記の治療方法に関する。

[0023] 更にまた本発明は、徐放性製剤の態様が化合物Aの有効血漿中濃度が約2760ng/mLを越えず、かつ次回投与までの時間のうち少なくとも4時間以上、化合物Aの有効血漿中濃度を、約87ng/mL—約2760ng/mLに保持するように調製されたものである涙液及び唾液分泌促進用医薬組成物、及び、該徐放性製剤の次回投与直前における血漿中化合物A濃度( $C_{\min}$ )に対し、投与後の化合物Aの最高血漿中化合物A濃度( $C_{\max}$ )の比( $C_{\max}/C_{\min}$ 比)が約91以下を示す涙液及び唾液分泌促進用医薬組成物、に関する。

[0024] 本発明における化合物Aは、ムスカリン受容体アゴニストであり、2位に不斉炭素を有する光学活性体(S体)である。本発明化合物Aは、酸付加塩を形成する。かかる塩としては、製薬学的に許容される塩であり、好ましくは、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸等の無機酸、蟻酸、酢酸、プロピオン酸、シュウ酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、アスパラギン酸、グルタミン酸等の有機酸との酸付加塩が挙げられる。さらに、本発明は、本化合物Aの酸付加塩の各種水和物や溶媒和物及び

結晶多形の物質をも含有する。

- [0025] 本発明における「涙液及び唾液乾燥症」とは、主として関節リウマチ、シェーグレン症候群及び全身性エリテマトーデスなどのリウマチ・自己免疫疾患、糖尿病、肝硬変及び腎不全などの内科疾患、加齢による唾液腺及び涙腺の萎縮、アレルギー性角結膜炎、エイズ等のウイルス性疾患、癌治療における放射線照射による唾液腺及び涙腺障害、加齢、精神的疲労等、更には、抗高血圧薬、抗うつ薬、鎮痙薬、利尿薬、筋弛緩薬、抗精神病薬、食欲抑制薬、パーキンソン病治療薬を含む様々な薬物の投与時に起こりうる好ましくない作用、を原因とする乾燥症を意味する。これら疾患により「涙液及び唾液乾燥症」が引き起こされることは種々文献に記載されている(既に記載の非特許文献1:、非特許文献6:、非特許文献7:、非特許文献11:等)。該乾燥症は、涙液及び唾液分泌を促進することにより、症状の軽減、治療が可能となる。更には涙腺及び唾液腺細胞の増殖も期待できることから、上記疾患の中で外分泌腺障害を原因として含む疾患に対しても有効な症状の軽減、治療が可能となる。

- [0026] 本発明における「選択的涙液及び唾液分泌促進」とは、涙液、唾液、及び汗の分泌において、特に汗の分泌を伴わず涙液及び唾液分泌を選択的に促進することを意味し、腺細胞増殖作用においては、例えば、涙腺及び唾液腺細胞増殖等の主作用と汗腺細胞増殖等の好ましくない作用との乖離を意味する。即ち、発汗、涙液分泌、及び唾液分泌作用において、発汗作用の発現を低く抑え、かつ涙液及び唾液の分泌を促進することを意味する。例えば、好ましくは、通常の薬物溶出を示す通常製剤であれば、涙液及び唾液分泌を促進する投与量、又は投与速度よりも、発汗作用を示す投与量、又は投与速度が2-3倍程度、或いはそれ以上乖離しており、また、徐放性の製剤形態であれば、好ましくは、4-8倍程度、或いはそれ以上乖離していることを意味する。

なお、本願発明を用いた際の効果として、涙液及び唾液分泌が認められるが、治療

上は涙液分泌のみ、或いは唾液分泌のみを目的として使用されることも想定され、本願発明は治療上、涙液分泌のみ、唾液分泌のみを目的とした使用をも包含するものである。

[0027] 本発明における「腺細胞増殖」とは、腺組織の維持のために必須の現象を指し、腺細胞のターンオーバー、あるいは何らかの病的な原因により引き起こされる細胞死を補うための腺細胞分裂を意味する。必ずしも外分泌腺組織の細胞数増加を指すものではない。また腺細胞増殖促進とは、種々の刺激が腺細胞分裂を促す結果としての外分泌腺の維持あるいは再生を意味し、外分泌機能の改善及び亢進につながる。このような作用は、外分泌腺の生検病理検査あるいは外分泌腺造影等、形態学的及び生化学的に直接的に確認される。また外分泌能により間接的に確認することも可能である。

[0028] 「腺細胞増殖を有する」とは、発汗作用を呈さない投与量、又は投与速度において腺細胞増殖を示すことを意味し、好ましくは、実施例に示した発汗測定、腺組織のオルニチン脱炭素酵素活性の測定系における指標を用いた際の「腺細胞増殖」を意味する。

[0029] 本発明は、口腔及び眼乾燥の症状を呈する患者へ、化合物Aあるいはその医療上許容される塩を、投与することで達成される。また、徐々に投与、あるいは生体内で徐々に放出することで、更に有効な効果を得ることが可能となる。

[0030] 本発明における「徐放」とは、化合物Aを緩徐に投与すること、または製剤から徐々に放出することを意味する。

緩徐に投与する、徐々に放出するとは、例えば、2時間乃至24時間、好ましくは3時間乃至24時間、更に好ましくは5時間乃至24時間の間に製剤中に含まれている薬物を投与または放出することを意味する。詳細には、化合物Aを一定時間に一定量投与すること、または放出することを意味する。

[0031] 本発明における「徐放性製剤形態」とは、上記「徐放」の性質を有する製剤であることを意味し、各種具体的な態様については本明細書中で詳細に例示している。

[0032] 通常の投与によっても発汗作用を抑制し、涙液及び唾液分泌促進効果を得ることが可能であるが、更に十分な涙液及び唾液分泌の増加、並びに涙腺及び唾液腺細胞

増殖の効果をj得るためには、単位時間当たりの化合物Aの徐放性医薬組成物からの薬物放出量を制御することが望まれる。薬物放出速度については、種差、個体差等の種々要因の影響により変動を来たす可能性があるが、例えば、以下に示す化合物Aを含有する通常錠を用いたヒト臨床試験結果、瞬時投与及び持続投与時の動物試験結果を用いることにより、薬物放出速度を概算することができる。

- [0033] マウス持続投与(24h/回)時に腺細胞増殖の効果がみられた化合物Aの投与量は、 $100\text{mg/kg} - 400\text{mg/kg}$  ( $2.5\text{mg/個体} - 10\text{mg/個体}$ 、マウス体重 $25\text{g/個体}$ と仮定、以上の関係から、 $2.5/0.025$ 及び $10/0.025$ の式で算出)であり、マウスにおける効果の得られた薬物注入(放出)速度は、 $4.2\text{mg/kg/h} - 16.7\text{mg/kg/h}$  ( $100/24$ 及び $400/24$ より算出)である(I)。
- [0034] また、マウスにおいて効果の得られなかった薬物注入(放出)速度は、 $2.1\text{mg/kg/h}$ 、及び $33.3\text{mg/kg/h}$  ( $1.25/0.025/24$ 、及び $20/0.025/24$ より算出)である(II)。ヒトに化合物Aを持続投与することにより腺細胞増殖の効果が期待できるであろう薬物放出速度は、上記のマウスにおける薬物放出速度の値(I及びII)をヒトへ外挿することにより求めた。
- [0035] ヒト臨床試験及びマウス瞬時投与時の結果から、副作用がみられた投与量をヒトにおいて $60\text{mg/個体}$ 、マウスにおいて $30\text{mg/kg}$ とし、副作用がみられなかった投与量をヒトにおいて $40\text{mg/個体}$ 、マウスにおいて $10\text{mg/個体}$ 、ヒト体重を $60\text{kg}$ として、 $60/60/30 = 1/30$ 及び $40/60/10 = 1/15$ 、それぞれをヒトへの外挿するための係数とすることにより、ヒトへの外挿値に幅を持たせることとした。Iの値、及び $1/30$ を係数とすると $4.17/30 * 60$ 、及び $16.67/30 * 60$ から、 $8.3\text{mg/h/個体} - 33.3\text{mg/h/個体}$ がヒトにおいて効果の認め得る投与速度の値のひとつである。また同様にIIの値、及び $1/30$ を係数とすると $2.08/30 * 60$ 、及び $33.3/30 * 60$ から、 $4.2\text{mg/h/個体} - 66.7\text{mg/h/個体}$ である。更に同様にして係数を $1/15$ としてから算出すると、 $4.17/15 * 60$ 、及び $16.67/15 * 60$ から、 $16.7\text{mg/h/個体} - 66.7\text{mg/h/個体}$ である。さらに、II及び係数 $1/15$ より、 $2.08/15 * 60$ 、及び $33.3/15 * 60$ より算出して、 $8.3\text{mg/h/個体} - 33.3\text{mg/h/個体}$ である。

- [0036] 以上の値から、 $4.2\text{mg/h/個体} - 133.3\text{mg/h/個体}$ とすることが、本発明における、徐放性医薬組成物の望ましい態様のひとつである。また $8.3\text{mg/h/個体} - 133.3\text{mg/h/個体}$ とすることが更に望ましい一態様である。これらの投与量を一日量に換算すると $100 - 3200\text{mg}$ となる。更に $200 - 3200\text{mg}$ が好ましい一日の投与量である。
- [0037] 下記に示す化合物Aの第一相試験(経口投与)より、唾液分泌増加が認められた最小投与量は $10\text{mg}$ である(表7)。その際の $C_{\text{max}}$ の値は $35.3 \pm 10.5 (\text{ng/mL})$ である(表8)。従って、 $50\text{ng/mL}$ の血漿中濃度があれば涙液および唾液分泌作用が認められるものと推定できる。 $50\text{ng/mL}$ を $24\text{h}$ 維持すると仮定した場合のAUCは、 $50\text{ng/mL} * 24\text{h} = 1200\text{ng} \cdot \text{h/mL}$ となり、表8のAUCの値と比較すると $40\text{mg}$ 経口投与時の $1010\text{ng} \cdot \text{h/mL}$ と近似する。よって、上記 $1200\text{ng} \cdot \text{h/mL}$ を維持するための投与量が $40\text{mg}$ である。
- [0038] 一方、発汗が認められず効果が認められた最高の投与量(単回投与)については、 $40\text{mg}$ 投与時であり、その際の $C_{\text{max}}$ が $151.0 \pm 24.1$ より( $150\text{ng/mL}$ として)、上記 $50\text{ng/mL}$ の3倍ということから $40\text{mg} * 3 = 120\text{mg}$ と算出できる(表7、8)。製剤としての投与量は、症状、投与対象の年齢、性別等を考慮して個々の場合に応じて適宜決定されるが、上記記載、薬物放出速度から求めた投与量から推察すると通常投与の場合成人1日あたり最低で $10\text{mg}$ (第一相試験結果、表7)、好ましくは $20\text{mg}$ 、更に好ましくは $40\text{mg}$ である。最高の投与量についても同様に種々の場合に応じて選択されるが、 $3200\text{mg}$ 、好ましくは $1500\text{mg}$ 、更に好ましくは $500\text{mg}$ 、更にまた好ましくは $250\text{mg}$ 、最も好ましくは $120\text{mg}$ である。なお、これらの投与量の記載、および以下の投与量の記載は、酒石酸塩に基づいて算出したものの例示であり、フリー体、他の塩についても、これら投与量を適宜換算することができる。
- [0039] また、上記最も好ましい投与量の下限值 $40\text{mg}$ から $24\text{h}$ 放出を考慮した際の薬物放出速度は $40\text{mg}/24\text{h} = 1.7\text{mg}$ と算出できる。上記で求めた遅い薬物放出速度は、 $4.2\text{mg/h/個体}$ であったが、その値と比較して、とり得る最も遅い薬物放出速度は $1.7\text{mg/h/固体}$ とすることができる。
- [0040] また、化合物Aの1時間当たりの薬物放出率を制御することも可能である。例えば、2

4hで薬物を100%放出(1日1回投与)する場合の放出速度は約4%/hとすることができる。一方、化合物Aを含む通常錠を用いたヒト試験結果において、Tmaxは約2h程度であったことから、薬物放出速度は約50%/h(2hで100%放出)とすることができる。個体差等の種々要因の影響により変動を来す可能性があるため、種々の放出速度を取りうるが、例えば、化合物Aの放出速度は約4%/h - 約50%/hであることが望ましい。

[0041] 上記のように、通常よりも更に十分な唾液及び涙液分泌の増加、並びに唾液腺及び涙腺細胞増殖の効果をを得るためには、単位時間当たりの化合物Aの徐放性医薬組成物からの薬物放出量の制御が望ましく、本来はヒトにおける有効血漿中濃度を一定時間保つことが理想的である。化合物Aの定常状態における有効血漿中濃度は、ヒト臨床試験で得られたAUC及び消失半減期、上記の単位時間当たりの薬物放出量、分布容積及び消失速度定数等の薬動学的パラメーターを用いることにより算出できる。

[0042] 以下に定常状態における血漿中濃度(Css)の計算方法の一例を示す。

計算式:  $C_{ss} = R / (V_d * K_{el})$

$K_{el} = 0.693 / T_{1/2}$

$V_d = \text{投与量} / AUC / K_{el}$

R(mg/h): 単位時間当たりの薬物放出量

Vd(mL): 分布容積

Kel(1/h): 消失速度定数

T1/2: 消失半減期

P-Iの結果(表7)から、発汗が見られず、唾液分泌促進が認められた、10、20、40mgの投与量のうち、中心値である20mg投与時のAUC(410ng\*h/mL)、T1/2(3.88h)のデータを用い、望ましい放出速度(R)をR=4.2、8.3、66.7、133.3mg/hとして上記式によりC<sub>ss</sub>を算出した。それぞれ、86.9、172、1380、2758ng/mLであった。種差、個体差等の種々要因の影響により変動を来す可能性があるが、一例を挙げるなら、上記計算結果、並びに上記記載の表7、8より求めた値から、化合物Aの有効血漿中濃度は低い場合で35ng/mLである。好ましくは50ng

／mLであり、更に好ましくは87ng／mL、更にまた好ましくは170ng／mLである。

一方、高い場合は2760ng／mLであり、好ましくは1380ng／mLである。

[0043] 上記の有効血漿中濃度を維持する時間は、ヒト臨床試験結果をもとに化合物Aを含む通常錠の連投時のPKプロファイル及びPKパラメーターをシミュレートすることにより求められる。例えば、各種パラメーターの算出にはWinNonlin (Ver 2.1, Pharsight, USA) 等の計算ソフトを用いることが可能である。個体差等の種々要因の影響により変動を来す可能性があるが、例えば、4時間以上、好ましくは、6時間以上有効血漿中濃度を維持することが望ましい。

[0044] また、化合物Aの最大血漿中濃度(C<sub>max</sub>)と最小血漿中濃度(C<sub>min</sub>)の比であるPT比(C<sub>max</sub>／C<sub>min</sub>)を制御することが望ましい。PT比は、T<sub>max</sub>、T<sub>1</sub>／2から算出が可能であり、その算出は以下のように行う。

P-I、20mgの投与結果から、T<sub>max</sub>(I)以降、次回の投与(一日一回投与と仮定)までの時間(II)とT<sub>1</sub>／2の値(III、効果のあったものの平均値を四捨五入)を用い、 $(24-2)/4=5.5$  (II-I/III)を算出する。この値は、T<sub>max</sub>後、T<sub>1</sub>／2の時間が5.5回過ぎていているということを意味し、 $(1/2)^{5.5}=1/45$ 。よってPT比は45となる。

また、一日2回投与と仮定した場合には、

$(12-2)/4=2.5$  である。上記同様、 $(1/2)^{2.5}=1/5.7$ 。よってPT比は5.7である。また、T<sub>1</sub>／2の最小値(発汗なく効果のあったもの)3.4hで同様の計算をすると、

$(24-2)/3.4=6.5$ 、 $(1/2)^{6.5}=1/90.5$

$(12-2)/3.4=2.9$ 、 $(1/2)^{2.9}=1/7.5$  である。

以上より、PT比の一例としては、約91以下であり、好ましくは約45以下、更に好ましくは約7.5以下である。

[0045] 本発明における涙液及び唾液分泌には、涙腺及び唾液腺細胞増殖も関与して場合もある。その機構は未だ明らかとはなっていないが、実施例で示しているように本発明における徐放性製剤形態を有する医薬組成物によって、涙液及び唾液分泌が促され更に涙腺及び唾液腺細胞増殖も促される結果、障害を受けた腺組織の再生、修復を導くことが可能となる。

[0046] 化合物Aはムスカリン受容体作動薬であり、この薬剤で良く知られているところの多様な薬理作用ゆえ、涙液分泌と唾液分泌とを促進する血中濃度と他の組織で好ましくない薬理作用を発現する血中濃度が離れていないことが懸念されていた。しかしながら、本発明により、発汗作用を伴うことなく涙液及び唾液分泌促進を達成し、更には選択的に唾液腺と涙腺を刺激し、口腔及び眼乾燥症を軽減するための従来技術よりはるかに良い治療法を提供することが可能となった。

[0047] 一般的に、通常の溶出を示す経口投与剤は、投与初期に高い血中濃度を示し、その後徐々に低下し有効血中濃度以下になり治療効果が消失する。本発明の更なる重要な点の一つは、徐放性製剤形態を選択した場合には制御された薬剤放出速度故に、投与初期の高い血漿中濃度を回避し、通常よりも更に良好な口腔及び眼乾燥症治療を可能にすることである。

[0048] 本発明の効果を達成するための投与経路は、本発明の効果を示すものであれば、特に限定されない。例えば、経口剤、注射剤、点滴剤、経皮製剤、軟膏剤などの外用剤、直腸坐剤、膣坐剤などの坐剤、ペレット等の非経口剤である。これらは、一般的に知られている製剤化方法により容易に製剤化され、種々投与方法に適した処方を選択することが可能である。

また更なる効果を得たい場合の徐放性製剤形態の場合には、徐放性を有するものであれば特に限定されない。好ましくは経口徐放性医薬組成物(経口徐放性製剤)または、注射徐放性製剤(例えば皮下、筋肉内、腹腔内等)を採用するが、他の送達システムも使用可能である。例えば、点滴剤、経皮製剤、軟膏剤などの外用剤、直腸坐剤、膣坐剤などの坐剤、ペレット等の非経口剤である。

[0049] 本発明において経口徐放性製剤形態の医薬組成物を採用した場合には、本発明における徐放性を示し、単位時間あたりに予定された一定の薬物放出を達成するために種々の態様を取ることが可能であるが、例えば、以下に示すような態様を例示することができる。

(A) 徐放性ハイドロゲル形成性製剤

用いられる徐放性医薬組成物用担体としては、製剤内部まで水を浸入させるための添加剤(ゲル化剤、ゲル化促進剤、親水性基剤とも云うが、本願明細書において以



下『親水性基剤』と略記する)とハイドロゲルを形成する高分子物質(ハイドロゲル形成高分子物質)とからなる。ここに記載する徐放性ハイドロゲル形成性製剤としては、例えば、国際パンフレットWO9406414、国際パンフレットWO0110466、国際パンフレットWO0178686、国際パンフレットWO2003041656、米国パンフレットUS6436441、米国パンフレットUS6562375、米国パンフレットUS20030203024、米国パンフレットUS20040091528等に記載されたものを挙げることができ、これらは本願発明の内容に包含される。

- [0050] かかる徐放性医薬組成物製剤の製造法としては、通常のハイドロゲル形成性製剤を製造でき得る方法であれば、特に制限されない。その一例として、例えば、薬物、親水性基剤(例えば、ポリエチレングリコール(商品名PEG6000等(日本油脂社製))、ポリビニルピロリドン(商品名PVPK30 BASF社製等)、D-ソルビトール、キシリトール等の糖アルコール類、及びハイドロゲル形成高分子物質(例えば分子量200万以上のポリエチレンオキサイド(PEO)(商品名Polyox WSR-303(平均分子量:700万、粘度:7500-10000cps(1%水溶液25℃)等))等)、更に必要により黄色三二酸化鉄及び/または赤色三二酸化鉄等の添加剤を加え混合し、圧縮成形する打錠法、カプセル圧縮充填法、あるいは、混合物を融解後固化して成形する押出し成形法、射出成形法等が挙げられる。また、成形後通常の糖衣、フィルムコーティング等のコーティング処理を施すこともできる。あるいは成形後カプセルに充填してもよい。
- [0051] 配合量としては、上記文献に十分開示されているが、例示するなら、親水性基剤が製剤全体に対して、5-80W/W%、好ましくは5-60 W/W%程度、ハイドロゲル形成性高分子物質が10-95 W/W%、好ましくは15-90W/W%、黄色三二酸化鉄及び/または赤色三二酸化鉄が、1-20W/W%、好ましくは3-15W/W%である。
- [0052] 本製剤においては、その徐放の時間、薬物放出速度等は上記組成の変更、例えば、ハイドロゲル形成高分子物質及び親水性基剤との配合比やそれらの配合量の変更により自由に調整することが可能である。
- [0053] (B)浸透圧ポンプ型製剤:  
浸透圧ポンプ型製剤は、薬物またはその製薬学的に許容される塩(好適には塩酸塩

)を含有する薬物層と、プッシュ層とからなる二層錠型圧縮コアに、水や外部液体は透過するが、薬物、浸透圧剤、あるいはオスモポリマーなどは透過しない半透膜をコーティングしてなる製剤である。半透膜には製剤内部と外部環境とを接続させるための少なくとも一つの薬物送達口 (drug delivery orifice) を設けている。したがって、浸透圧ポンプ型製剤は、経口的に摂取された後、水などの液体が半透膜を透過し製剤内部へ浸透し、発生する浸透圧作用により、薬物が薬物送達口を通して、異なるpH値を有する環境においても長時間に亘り一定の速度で持続的に放出されるという機構を有している。

[0054] 本製剤については、サンテュス (Santus) とベーカー (Baker) 執筆の「オスモチック・ドラッグ・デリバリー: ア・レビュー・オブ・ザ・パテント・リタラチャー (Osmotic drug delivery: a review of the patent literature)」、ジャーナル・オブ・コントロールド・リリース (Journal of Controlled Release)、35、p.1-21、(1995) に報告されている。また、本製剤については、米国特許第3,845,770号明細書、米国特許第3,916,899号明細書、米国特許第3,995,631号明細書、米国特許第4,008,719号明細書、米国特許第4,111,202号明細書、米国特許第4,160,020号明細書、米国特許第4,327,725号明細書、米国特許第4,519,801号明細書、米国特許第4,578,075号明細書、米国特許第4,681,583号明細書、米国特許第5,019,397号明細書及び米国特許第5,156,850号明細書に記載されており、本明細書には、当該明細書に記載された内容の全てが取り込まれる。

[0055] 薬物層としては、薬理学的に治療又は予防に有効な量の薬物またはその製薬学的に許容される塩、及び薬物を一定の放出速度で放出する、例えば、数平均分子量100,000~750,000のポリ(アルキレンオキサイド)であるポリ(エチレンオキサイド)等の親水性ポリマーを含む徐放性医薬組成物用担体からなる医薬組成物から構成される。また、製剤の送達特性を向上させるために、数平均分子量9,200~125,000のヒドロキシプロピルアルキルセルロース、代表的には、ヒドロキシプロピルエチルセルロース等、及び製剤の流動性を向上させるために数平均分子量7,000~75,000のポリ(ビニルピロリドン)等を含むことができる。用いられる親水性ポリマーの配合割合は、含有する薬物の物理化学的特性、含有量等の因子により左右されるが、薬物層の重量に比

し40～90W/W%である。

- [0056] プッシュ層には、薬物またはその製薬学的に許容される塩を、製剤の出口を通して押出すために、水性液体または生体液を吸収して膨潤するオスモポリマー（水または水性の生物学的液体と相互作用して高度に膨潤または膨張する作用を有するポリマー）、例えば、ポリエチレンオキサイドによって代表される数平均分子量1,000,000～15,000,000の数平均分子量のポリ（アルキレンオキサイド）等から選択された成分を含むことが可能である。「オスモポリマー」の配合量としては、薬物層中の薬物の特性、含有量等の因子により左右されるが、例えば30mg以上であり、好ましくは50mg以上である。配合割合はプッシュ層の重量に対し40～80W/W%である。
- [0057] 用いられる浸透圧剤としては、薬物またはその製薬学的に許容される塩を含有する薬物層とプッシュ層の両方の層中に含まれていてもよく、半透膜を介して浸透圧勾配を示すものであれば特に制限されない。かかる浸透圧剤としては、塩化ナトリウム等から選択された一種または二種以上の無機塩あるいは有機塩が挙げられる。用いられる浸透圧剤の配合量は、プッシュ層重量に対して15～40W/W%である。
- [0058] 半透性ポリマーについては、米国特許第4,077,407号に記載されており、また該ポリマーはエンサイクロペディア・オブ・ポリマー・サイエンス・アンド・テクノロジー (Encyclopedia of Polymer Science and Technology) 第3巻、第325～354頁(1964年)、インターサイエンス・パブリッシャーズ社 (Interscience Publishers Inc.)、ニューヨーク、NY州、に記載の方法により合成し、入手することができる。用いられるポリマーの配合割合としては、水や生体液のような外部液体透過性は高いが、薬物、浸透圧剤、オスモポリマーなどの透過性は実質的に不透過性とできる量であれば特に制限されないが、好ましくは薬物層及びプッシュ層からなる二層圧縮コアの重量に対して、6～20W/W%であり、さらに好ましくは8～18W/W%である。
- [0059] 該徐放性医薬組成物は、自体公知の方法により製造され、上記、種々米国特許、及び出口の形成する装置に関しての、米国特許第3,916,899号明細書、あるいは米国特許第4,088,864号明細書等を参考に製造可能である。
- [0060] 本製剤においては、半透膜のコーティング量、プッシュ層中のオスモポリマーの配合量及び薬物層中の親水性ポリマーの分子量(粘性)により所望の放出速度を付与

させることが可能である。配合量、各種ポリマー、賦形剤等に関しては、上述した文献等に詳述されており、それらにより容易に調製が可能である。

[0061] (C) 複数のガムを組合せたゲル製剤

用いられる徐放性医薬組成物用担体としては、ヘテロ多糖ガム及び環境流体に呈される時に該ヘテロ多糖ガムを架橋させることができるホモ多糖からなる徐放性賦形剤と、例えば単糖、二糖、多価アルコール、またはそれらの混合物から選択される不活性な希釈剤と、薬用量が環境流体に呈される時に少なくとも約24時間にわたり薬品の徐放性を与えるための製剤的に許容可能な水溶性のカチオン性架橋剤とからなる。「環境流体」には、血液や胃腸液のような体液のほかに、例えば試験管内溶解試験用に使用されるような水溶液も含まれる。

[0062] 米国特許第4,994,276号明細書、米国特許第5,128,143号明細書、及び米国特許第5,135,757号明細書に記載されているように、相乗性を示すヘテロ多糖類及びホモ多糖類の組合せ、例えば2種もしくはそれ以上の多糖ガムの組合せからなるヘテロ分散性賦形剤は、いずれかのガム単独よりも高い粘度を有し、かつ迅速な水和を生じ、生成するゲルはより迅速に生成し、より硬くなることが知られている。

[0063] 前述の徐放性医薬組成物としては、例えば錠剤など製剤学的に許容される経口固体薬用量形態として製造される。一例を挙げると、(1) ヘテロ多糖ガムと、環境流体に呈される時に該ヘテロ多糖ガムを架橋させることができるホモ多糖とを製剤学的に許容され得る不活性希釈剤と共に所望の割合で乾燥混合し、(2) これら混合物を湿潤造粒し、(3) 造粒した顆粒を乾燥し、そして(4) 乾燥した顆粒を粉碎して所望する粒子径を有する徐放性賦形剤を得た後、この徐放性賦形剤を(5) 薬物またはその製薬学的に許容される塩と共に造粒し、(6) 生じた顆粒を乾燥し、次に、(7) 不活性賦形剤(例えば、滑沢剤)を加え、該混合物を、次に例えば(8) 錠剤に圧縮成形する。

[0064] 各種成分の最適な組合せとしては、「ヘテロ多糖」としてキサンタンガム及び「ホモ多糖」としてイナゴマメガムを配合比約1:1の割合で徐放性医薬組成物全重量に対して約35 - 約50 W/W%配合し、さらに「水溶性カチオン性架橋剤」として硫酸カルシウムを約10 W/W%以下、「不活性希釈剤」としてデキストロースを約35 W/W%、及び「疎水性物質」としてエチルセルロースを約5 - 約10 W/W%配合することが挙げられる。

[0065] 本製剤においては、ホモ多糖類及びヘテロ多糖類の配合量及びそれらの配合比を調整することにより、所望の放出速度を有する徐放性製剤の提供が可能になる。

[0066] (D)幾何学的に配置された薬物核及び放出制御層からなる多層錠製剤

用いられる徐放性医薬組成物用担体としては、薬物を含有する層及び放出制御層からなり、以下の構成からなる：

a) 水溶性ポリマーを含有してなる環境流体との接触で膨張する性質を有する第一層(層1)、

b) 第一層に隣接し、予め決められた時間内に生理活性物質を放出するように設計された、薬物またはその製薬学的に許容される塩(好適には塩酸塩)を含有する第二層(層2)、及び

c) 必要に応じて、一般的にゲル化及び／又は膨張し、次いで任意に崩壊する水溶性ポリマーからなり、かつ(層2)に付される第三層(層3)、

からなることを特徴とする、二または三層からなる徐放性医薬組成物(圧縮成形物、例えば錠剤)である。「環境流体」には、血液や胃腸液のような体液のほかに、例えば溶出試験に使用されるような水溶液も含まれる。

[0067] 上記の徐放性医薬組成物は、米国特許第4,839,177号明細書及び米国特許第5,422,123号明細書に記載されているように、薬物を含有する(層2)を、薬物を含有しないまたは随意に含有した(層1)及び(層3)で挟み込むことにより、医薬製剤からの薬物の放出速度を制御する点に特徴を有する。また、米国特許第5,780,057号明細書及び米国特許第6,149,940号明細書に記載されているように、該徐放性医薬組成物は、体液と接触することにより、(層1)又は(層3)の少なくとも一方が急速に膨張した後、同様に(層2)が膨張、すなわち該医薬組成物の体積が著しく増大することにより、医薬組成物はより長期間胃にとどまり、含有されている活性物質の大部分が、消化管上部で制御された方法により溶出・吸収される機能を有することが知られている。

[0068] (層1)、(層3)及び(層2)で用いられる水溶性ポリマーは、製薬学的に許容され、かつ生体適合性であれば特に制限されない。かかる水溶性ポリマーとしては、例えば、ヒドロキシプロピルメチルセルロース等の水溶性セルロース誘導体などが挙げられ、好ましくは分子量が3,000～2,000,000である。(層1)及び(層3)の水溶性ポリマーの

配合量は、その重量に対し通常5～90W/W%であり、好ましくは10～85W/W%であり、さらに好ましくは20～80W/W%である。(層2)の水溶性ポリマーの配合量は、その重量に対し通常5～90W/W%であり、好ましくは10～85W/W%である。

[0069] 該徐放性医薬組成物からなる錠剤は、粉末及び／又は粒剤を自体公知の製造技術を用いて混合し、圧縮成形する等の方法により製造する。二又は三層からなる医薬組成物(例えば錠剤)は、自体公知の錠剤化方法により製造することができる。本発明の錠剤は、例えば「多層」錠剤を製造することができる回転プレスを用いて製造することができる。

[0070] 本製剤においては、放出制御層に用いる水溶性ポリマーの分子量、放出制御層の厚み、放出制御層中への疎水性物質添加、薬物含有層中の水溶性ポリマー含量及びその分子量、薬物含有層の厚み及び幾何学形、多層錠の直径サイズにより、所望の放出速度を有する徐放性製剤の提供が可能になる。

[0071] (E)膨潤性高分子を用いた胃内滞留製剤

用いられる徐放性医薬組成物用担体としては、水の吸収時に膨潤する高分子量の水溶性のポリマーからなる。かかるポリマーは、個々にまたは組合せて用いることができる。

該徐放性医薬組成物用担体は、例えば米国特許第6,340,475号明細書、米国特許第5,972,389号明細書、米国特許第5,582,837号明細書、米国特許第5,007,790号明細書に記載されており、本明細書には、前記明細書に記載された全ての内容が取り込まれる。

[0072] 徐放性医薬組成物としては、例えば錠剤、粒子、タブレットまたはカプセル中に内包可能な粒子など製剤学的に許容される経口固体薬用量形態として製造される。現在好ましい投与形は、例えば、2個または3個の薬物含有ポリマー粒子(ペレット)を0号ゼラチンカプセルに内包させたものである。

[0073] 粒状の薬物／ポリマー混合物または薬物を含浸したポリマーマトリックスは、自体公知の方法により、種々の混合、細分及び製作技術によって製造することができる。例えば、適当な臼杵を用いる直接的圧縮、射出または圧縮成形が挙げられる。圧縮成形時には、滑沢剤を添加してもよい。

- [0074] 前述した各種成分の最適な組合せとしては、「水の吸収時に膨潤する高分子量の水溶性のポリマー」として重量平均分子量約2,000,000～約7,000,000の範囲内を有するポリエチレンオキサイドを徐放性医薬組成物全重量に対して約90～約97W/W%、及び「滑沢剤」としてステアリン酸マグネシウムを徐放性医薬組成物全重量に対して約2W/W%未満配合することが挙げられる。また、水溶性ポリマーを例えば2種配合する組合せとしては、約900,000～約7,000,000の範囲内の重量平均分子量を有するポリエチレンキサイドと20℃ 2%の水溶液として、その粘度が約3～約10,000 cpsを有するヒドロキシプロピルメチルセルロースを配合比約1:1の割合で各々約48W/W%配合することが挙げられる。
- [0075] 本製剤においては、水溶性ポリマーの分子量、配合量及び複数の水溶性ポリマーの組合せにより、所望の放出速度を有する徐放性製剤の提供が可能になる。
- [0076] (F) 水溶性高分子を用いたマトリックス製剤
- 水溶性高分子を用いたマトリックス錠剤はヒドロキシプロピルメチルセルロースのような水溶性ポリマー基剤に薬物が均一に分散している徐放性医薬組成物担体である。水溶性ポリマーの量としては製剤単位当たり5～95 W/W%であり、好ましくは10～90 W/W%であり、さらに好ましくは30～85 W/W%である。
- [0077] 本マトリックス製剤は、例えば国際公開第93/16686号パンフレットに記載されており、本明細書には、前記明細書に記載された内容の全てが取り込まれる。
- 水溶性高分子であるヒドロキシプロピルメチルセルロースは水と接触すると水和し、錠剤表面にハイドロゲル層を形成する。錠剤表面に形成された薬物を含むゲル層が徐々に溶解・浸食することにより薬物を放出する。本錠剤は、この水との接触、薬物を含むゲル層の形成、ゲル層の溶解・浸食を繰り返すことにより薬物を徐放化する特徴を有する。
- [0078] 該医薬組成物からなる錠剤は、自体公知の方法により製造することができる。かかる錠剤は、非常に一般的に用いられ、かつ当業者に公知の錠剤化の方法にしたがって製造することができる。
- [0079] 本製剤においては、水溶性ポリマーの分子量及び配合量により、所望の放出速度を有する徐放性製剤の提供が可能になる。

[0080] (C)薬物拡散制御型マトリックス製剤

該製剤は、水への溶解度が高い化合物あるいは医薬品のマトリックス中からの拡散を制御した徐放性医薬組成物担体である。該マトリックス製剤は、国際公開第2003/041656号パンフレットに記載されており、本明細書には、前記明細書に記載された内容の全てが取り込まれる。

[0081] 該組成物は、電荷を有する生理活性物質(医薬品)、及び生理活性物質と反対の電荷を有する少なくとも一つの高分子賦形剤または高分子(カウンターポリマー)を含有する。生理活性物質が正電荷を有する場合、該組成物は、カルボキシル基あるいは硫酸基のような負に荷電した高分子を含有することができ、特に限定はされないが、特に好ましい負電荷を有する高分子には、ポリアクリル酸及び硫酸系高分子を含む。硫酸系高分子にはカラギーナン及び硫酸デキストランを含む。より好ましくは、ポリアクリル酸が一つの高分子として選択される場合には、硫酸系高分子をもうひとつの高分子として選択することができる。

[0082] 好ましくは、組成物には、ゲル化した際に高粘性を示すような物理的特性を有するハイドロゲル形成高分子も含有することができ、これにより、本発明の製剤が食事の消化に伴う消化管の収縮運動に耐えることができ、消化管下部、すなわち結腸に到着するまでの間、多かれ少なかれその形状を保持することができるようになる。例えば、1%水溶液(25℃における)の粘度が1000cps以上の高分子が特に好ましい。高分子の特性はその分子量に依存するため、該ハイドロゲル形成高分子は、比較的高分子量の物質、すなわち、平均分子量が200万、より好ましくは400万以上のものが好ましい。

[0083] ヒトにおいて消化管上部と同様に消化管下部においても製剤からの薬物徐放を達成させるために、該組成物には、さらに親水性基剤を添加してもよい。該親水性基剤としては、該医薬組成物に用いられるハイドロゲルを形成する高分子物質がゲル化するより前に溶解し得るものであれば特に制限されない。

[0084] 該医薬組成物からの薬物放出速度は、カウンターポリマーの配合量、ハイドロゲル形成高分子の配合量、さらには、二種類以上のカウンターポリマーの組み合わせにより制御することができる。



## 発明の効果

- [0085] 本発明の口腔及び眼乾燥症治療法は、経口あるいは非経口的に投与された化合物Aからなる医薬組成物が唾液腺及び涙腺のムスカリン受容体に作用し、副作用を伴うことなく涙液及び唾液分泌を促進する。また、更に徐放性の製剤形態を選択した場合には更に涙液及び唾液分泌を促進するとともに、さまざまな原因により障害を受けた唾液腺及び涙腺組織のムスカリン受容体を刺激し細胞増殖を促すことにより組織の再生・修復を導くものである。従って、種々の疾患に伴う、あるいは疾患治療に起因する口腔及び眼乾燥症、さらには精神的な疲労や不調等に起因する乾燥症を予防あるいは治療し、患者の苦痛を緩和することが出来る。

## 図面の簡単な説明

- [0086] [図1]実施例3、実施例4、及び比較例2の溶出試験結果を示した図である。

## 発明を実施するための最良の形態

- [0087] 本発明を実施例によりさらに詳細に説明する。本発明はこれら実施例に限定されるものではない。

## 実施例

### [0088] 実験例1

I. 化合物A皮下瞬時投与及び化合物A充填浸透圧ポンプ皮下埋植による涙液及び唾液分泌、並びに外分泌腺反応

化合物A皮下瞬時投与(実施例1)と化合物Aを充填した浸透圧ポンプ(Alzet mini-osmotic pump 2001D, 8 $\mu$ l/h, 1day; DURECT Corporation)皮下埋植による持続投与(実施例2)での唾液、涙液分泌作用、唾液腺及び涙腺のオルニチン脱炭酸酵素の誘導作用及び発汗作用を検討した。

### [0089] 実験方法

実験には雄性Balb/cマウスを用いた。

#### 実施例1 皮下瞬時投与

化合物Aは1、3、10、30及び100mg/5mlとなるように生理食塩水で溶解し、容量5ml/kgの薬液を背部皮下に投与した。唾液及び涙液分泌量は化合物A投与直前

、及び投与の10、20、30、40及び50分後に測定した。発汗作用は投与10分後に測定した。また増殖促進作用は投与6時間後に測定した。

[0090] 実施例2 皮下持続投与

化合物Aは0.625、1.25、2.5、5.0、10及び20mg/200 $\mu$ lとなるように生理食塩水で溶解し、浸透圧ポンプ(Alzet mini-osmotic pump 2001D、8 $\mu$ l/h、1day、DURECT Corporation)に約200 $\mu$ lづつ充填した。即ち、それぞれ0.025、0.05、0.1、0.2、0.4、0.8mg/hの速度で投与した。ジエチルエーテルによる麻酔を施したマウスの背部表皮を約5mm切開し皮下に化合物A充填済み浸透圧ポンプを埋植した後縫合した。唾液と涙液分泌量及び発汗はポンプ埋植直前から投与32時間まで経時的に測定した。オルニチン脱炭酸酵素活性は埋植10時間後に測定した。

[0091] 比較例1 ピロカルピン及びセビメリン皮下瞬時投与

ピロカルピン0.03、0.1、0.3、1、3及び10mg/5mlとなるように、またはセビメリン0.3、1、3、10、30及び100mg/5mlとなるように生理食塩水で溶解し、容量5ml/kgの薬液を背部皮下に投与した。唾液及び涙液分泌量はピロカルピンあるいはセビメリンの投与直前、及び投与の10、20、30、40及び50分後に測定した。発汗作用は投与10分後に測定した。また増殖促進作用は投与6時間後に測定した。

[0092] 比較例1 ピロカルピン及びセビメリン皮下持続投与

ピロカルピンは0.039、0.078、0.16及び0.31mg/200 $\mu$ lとなるように、またセビメリンは0.16、0.31、0.63及び1.3mg/200 $\mu$ lとなるように生理食塩水で溶解し、浸透圧ポンプ(Alzet mini-osmotic pump 2001D、8 $\mu$ l/h、1day、DURECT Corporation)に約200 $\mu$ lづつ充填した。即ち、0.00156、0.00312、0.0064、0.0124mg/h(ピロカルピン)、及び0.0064、0.0124、0.0252、0.05mg/h(セビメリン)の速度で投与した。ジエチルエーテルによる麻酔を施したマウスの背部表皮を約5mm切開し皮下にピロカルピンあるいはセビメリン充填済み浸透圧ポンプを埋植した後縫合した。唾液と涙液分泌量及び発汗はポンプ埋植直前から投与32時間まで経時的に測定した。オルニチン脱炭酸酵素活性は埋植10時間後に測定した。

[0093] それぞれの測定方法を以下に示す。

a) 唾液、涙液測定

あらかじめ重量を測定した綿球でマウス口腔内を拭い、その増加重量分を唾液量とした。また同時にシルメル試験法に準じた涙液測定用の糸(ゾーン・クイック; メニコン(株))をマウス下眼瞼結膜嚢内に挿入し、変色した部分の長さを測定し涙液量とした。測定結果から分泌量  $\times$  時間曲線下面積(AUC)を算出した。

[0094] b) 発汗測定

ジエチルエーテルで麻酔したマウスの右後肢足蹠部を脱脂綿で拭いた後、5mg/mlヨウ素-エタノール溶液及び50mg/mlデンプン-ミネラルオイル懸濁液を20  $\mu$ lずつ塗布した。足蹠部の黒点数を計測し発汗汗腺数とした。皮下瞬時投与実験の場合は化合物A投与10分後の発汗数を測定した。皮下持続投与の場合は、発汗量  $\times$  時間曲線下面積(AUC)を算出した。

[0095] c) 腺組織のオルニチン脱炭酸酵素活性の測定

脱分化及び増殖マーカーであるオルニチン脱炭酸酵素(ODC)活性は外分泌腺において組織の重量及び分泌能と正の相関を示す事が知られている(Nilsson BO et al, 1990, Acta. Physiol Scand 140, 105-109; Yoshinaga K et al, 1996, Ann Surg 224 139-144; Lin CH et al, 1997, J Pediatr Gastroenterol Nutr 24 18-24; Blume GB et al, 1985, Biochem Biophys Res Commun 132 118-125)。よって、外分泌腺の細胞増殖及び機能にODC活性が有用な指標になることは容易に類推される。そこで耳下唾液腺及び眼窩外涙腺のODC活性を測定することにより各薬剤による腺組織の活性化能を評価した。

[0096] ODC活性はL- $^{14}$ C-オルニチンから生成される $^{14}$ CO<sub>2</sub>量を指標とした。

エーテル麻酔したマウスを放血して殺し、左右の耳下唾液腺及び眼窩外涙腺を摘出した。摘出した腺組織は付着した結合組織及び脂肪を取り除いた後、1.5mlホモジネートバッファー(0.1mM エチレンジアミン四酢酸、0.4mMピリドキサルリン酸、5mM ジチオスレイトール及び0.1% Brij 35<sup>R</sup>を含む25mMトリス/塩酸緩衝液(pH7.4)中でポッター型ホモジナイザーを用いてホモジナイズし、さらに4℃、15,000gで30分遠心し、その上清を酵素液とした。タンパク質濃度を2.5mg/mlに調整した

酵素液900  $\mu$ lに100  $\mu$ lの基質溶液(300  $\mu$  M DL-オルニチン及び5  $\equiv$  Ci L- $^{14}$ C-オルニチンを含むホモジネートバッファー)を加えて密閉容器中で37°Cで1時間加温することで酵素と基質を反応させ、100  $\mu$ lの2M H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>添加により反応を停止させた。反応により発生した $^{14}$ CO<sub>2</sub>はガラスフィルターにしみこませた150  $\mu$ lの1N NaOHに捕捉させた。ガラスフィルターに捕捉された $^{14}$ CO<sub>2</sub>の放射活性は液体シンチレーションカウンターにて測定した。測定結果から酵素活性(pmol  $^{14}$ CO<sub>2</sub>/mgタンパク質/時間)を算出した。

[0097] 統計処理

すべての実験の結果は、溶媒投与群の反応に対する薬剤投与群の反応亢進倍率として表し、ダネットのt-testを用いて溶媒投与群との比較を行った。p<0.05の時、統計学的に有意な差があると判定した。

[0098] 結果

1)皮下瞬時投与(実施例1、表1)

化合物Aによる唾液と涙液分泌は、いずれの投与量においても投与後10分が最大であった。投与の10分後において、統計学的に有意な化合物Aによる唾液及び涙液の分泌促進は10mg/kgの投与量において達成された。また、30mg/kgの投与量で、統計学的に有意な化合物Aによる発汗が認められた。すなわち、化合物Aは唾液及び涙液分泌を促進する用量の3倍において発汗作用を示したものの、発汗作用を伴うことなく涙液及び唾液分泌促進を達成したことが確認された。

[0099] 2)化合物A皮下持続投与(実施例2、表2)

瞬時投与と同様、持続投与でも化合物Aによる用量依存的な涙液及び唾液分泌促進作用が観察された。涙液と唾液分泌量は浸透圧ポンプ埋植後4時間から増加して、10時間後に最大となり、26時間まで持続した。その後徐々に分泌量は減少し、32時間に化合物Aによる分泌促進作用はほぼ消失した。累積的な涙液量及び唾液量から判定した化合物Aによる涙腺と唾液腺の両方に対する分泌促進作用は、2.5mg以上の投与量で溶媒投与群に比して統計学的に有意な差を示した。またこの分泌促進作用は5mgでほぼ最大となり、10mgにおいてもその作用強度は維持されていた。さらに、ムスカリン受容体作動薬によるODC活性亢進作用は唾液と涙液分泌促

進作用をはるかに超えた高用量投与が必要であるとの従来の報告にも関わらず(Kikuchi K et al, 1987, Biochem Biophys Res Com 44 1161-1166)、化合物A持続投与により発汗作用を示さず涙液と唾液の分泌を促進する用量でODC活性亢進、即ち腺細胞増殖作用、をも達成できることを初めて見出した。またこの作用は、後述のピロカルピン、セビメリンの高用量持続投与(比較例1)によるODC活性亢進作用をはるかに凌ぐ強力なものであった。

[0100] 化合物Aの発汗促進作用は10mgまでの投与量で実験時間を通して全く認められなかった。そこで発汗促進作用が発現する用量を探索する目的で、さらに高用量の化合物Aを投与したときの発汗作用を測定した。その結果、20mgにおいて始めて統計学的有意な発汗促進作用が確認された。よって、化合物Aは、徐放性の製剤形態において統計学的に有意な涙液と唾液分泌促進及び腺細胞増殖促進作用を示す8倍量の投与により始めて発汗促進作用を発揮することが明らかとなった。

[0101] 3)ピロカルピン及びセビメリン皮下瞬時投与(比較例1、表3及び4)

ピロカルピン及びセビメリンによる唾液と涙液分泌は、投与後10分が最大であった。この時、統計学的に有意なピロカルピンによる唾液の分泌促進は0.1mg/kgの投与量において達成され、その反応倍率は用量を増加させても著しく上昇することはなかった。一方、涙液の分泌促進には唾液分泌に必要な量の10倍の1mg/kgの投与量が必要であった。また、涙液分泌を促進する投与量で、統計学的に有意な発汗の促進が認められた。

[0102] またセビメリンによる統計学的に有意な唾液の分泌促進作用は3mg/kgの投与量において達成されたが、涙液の分泌促進にはこの3倍の10mg/kgの投与量が必要であった。またピロカルピンと同様に、涙液分泌を促進する投与量で、統計学的に有意な発汗の促進が伴った。

以上より、ピロカルピン及びセビメリン瞬時投与では涙液および唾液の両方の分泌促進を発汗を伴うことなく達成することは困難であることが確認された。

[0103] 3)ピロカルピン及びセビメリン皮下持続投与(比較例2、表5及び6)

ピロカルピン皮下持続投与による唾液分泌促進作用は0.16mgで最大となり、0.31mgでは更なる上昇は認められなかった。また唾液分泌促進作用を示す2倍の投

与量である0.31mgで涙腺細胞のODC活性上昇作用が認められた。しかしいずれの投与群においてもピロカルピンの涙液分泌促進作用及び唾液腺細胞ODC活性上昇作用は確認できなかった。一方明らかな発汗促進作用は0.31mgにおいて認められたことから、ピロカルピンの持続投与では選択的かつ効果的に涙腺及び唾液腺を刺激することが出来ないことが明らかとなった。

[0104] セビメリン皮下持続投与においては、0.63mgで溶媒投与群に比して有意な唾液分泌促進作用が観察され、その作用は1.25mgのセビメリン持続投与での作用に比肩するものだった。但し、セビメリンの唾液分泌促進における最大作用は化合物Aに比して非常に弱く、さらに、明らかな発汗促進作用は唾液分泌促進作用の2倍の投与量である1.25mgで認められ、ピロカルピンと同様にセビメリン持続投与でも涙腺及び唾液腺を選択的に刺激することは出来なかった。なおセビメリンの腺細胞ODC活性亢進作用は、発汗用量である1.25mgにおいても確認されなかった。

[0105] 以上の結果は、口腔乾燥症状改善に効果のあるピロカルピンおよびセビメリンの瞬時投与では、涙液分泌促進を達成するためには唾液分泌促進のためより高い投与量が必要であり、この投与量では強い副作用発現が避けられないことを示している。一方、化合物Aの瞬時投与においてはこれまでの予想を覆し、副作用を伴わず涙液及び唾液分泌を促進することが可能であることが初めて明らかとなった。

更に化合物Aの持続投与による涙腺及び唾液腺への選択的な刺激効果はセビメリンやピロカルピン持続投与のそれと比して非常に優れており、ムスカリン受容体部分作動薬のうち化合物Aのみが副作用を伴うことなく口腔及び眼乾燥症を治療し、さらに徐放化により障害を受けた涙腺及び唾液腺の細胞増殖を促し腺組織の再生、修復を導くことが可能であることを意味している。

表1. 化合物A 皮下瞬時投与による唾液腺、涙腺、及び汗腺の反応

評価項目		唾液	涙液	腺細胞増殖		発汗
				唾液腺	涙腺	
		溶媒群に対する反応倍率				
皮下 瞬時 投与	溶媒	1	1	1	1	1
	1mg/kg	1.5±0.10	1.3±0.11			
	3mg/kg	1.8±0.13	1.4±0.15			0.69±0.19
	10mg/kg	3.3±1.1 (***)	2.2±0.25 (***)	0.71±0.05	0.99±0.24	1.3±0.20
	30mg/kg			0.72±0.11	2.2±0.43 (*)	2.0±0.19 (**)
	100mg/kg			2.8±0.72 (*)	2.3±0.07 (*)	2.2±0.17 (***)

\*: p<0.05, \*\*: p<0.01, \*\*\*: p<0.001 (溶媒投与群に対する有意差。ダネット法)

・化合物A皮下瞬時投与による唾液、涙液、汗分泌作用、組織増殖作用を示す表である。唾液、涙液及び汗分泌作用は化合物A投与10分後の、また腺細胞増殖作用は化合物A投与6時間後の結果を表す。(溶媒投与群を1としたときの薬剤投与群の反応亢進倍率。平均値±標準偏差)

表2. 化合物A 皮下持続投与による唾液腺、涙腺、及び汗腺の反応

評価項目		唾液	涙液	腺細胞増殖		発汗
				唾液腺	涙腺	
		溶媒群に対する反応倍率				
皮下 持続 投与	溶媒	1	1	1	1	1
	0.63mg	0.84±0.11	1.3±0.11			0.85±0.06
	1.25mg	1.4±0.11	1.3±0.01	1.56±0.33	3.3±1.2	0.84±0.06
	2.5mg	2.1±0.13 (***)	1.9±0.10 (***)	6.9±2.3 (*)	6.7±0.90 (***)	0.89±0.05
	5mg	2.8±0.21 (***)	2.3±0.08 (***)	9.6±1.8 (**)	9.2±1.4 (***)	0.88±0.05
	10mg	3.4±0.35 (***)	1.6±0.08 (***)	9.8±2.6 (***)	7.1±1.2 (***)	0.90±0.04
	20mg					1.7±0.07 (***)

\*: p<0.05, \*\*: p<0.01, \*\*\*: p<0.001 (溶媒投与群に対する有意差。ダネット法)

・化合物A皮下持続投与による唾液、涙液、汗分泌作用、腺細胞増殖作用を示す表である。(溶媒投与群を1としたときの薬剤投与群の反応亢進倍率。平均値±標準偏差)

・各投与量を投与速度で表すと以下ようになる。

0.025、0.05、0.1、0.2、0.4、0.8mg/h

表3. ピロカルピン 皮下瞬時投与による唾液腺、涙腺、及び汗腺の反応



評価項目		唾液	涙液	腺細胞増殖		発汗
				唾液腺	涙腺	
		溶媒群に対する反応倍率				
皮下 瞬時 投与	溶媒	1	1	1	1	1
	0.03mg/kg	1.2±0.15	0.65±0.19			
	0.1mg/kg	1.8±0.23 (**)	0.80±0.24			
	0.3mg/kg	1.7±0.15 (*)	1.1±0.14			1.1±0.16
	1mg/kg	2.0±0.18 (**)	2.7±0.40 (***)	1.4±0.48	0.69±0.09	3.1±0.32 (***)
	3mg/kg			1.3±0.54	0.95±0.23	4.2±0.29 (***)
	10mg/kg			3.2±1.1 (*)	2.8±0.61 (**)	

\*: p<0.05, \*\*: p<0.01, \*\*\*: p<0.001 (溶媒投与群に対する有意差。ダネット法)

・ピロカルピン皮下瞬時投与による唾液、涙液、汗分泌作用、組織増殖作用を示す表である。唾液、涙液及び汗分泌作用は化合物A投与10分後の、また腺細胞増殖作用は化合物A投与6時間後の結果を表す。(溶媒投与群を1としたときの薬剤投与群の反応亢進倍率。平均値±標準偏差)

表4. セビメリン 皮下瞬時投与による唾液腺、涙腺、及び汗腺の反応

評価項目		唾液	涙液	腺細胞増殖		発汗
				唾液腺	涙腺	
		溶媒群に対する反応倍率				
皮下 瞬時 投与	溶媒	1	1	1	1	1
	0.3mg/kg	1.2±0.13	1.1±0.14			
	1mg/kg	2.0±0.22	1.1±0.14			
	3mg/kg	2.1±0.42 (*)	1.1±0.16			1.5±0.29
	10mg/kg	3.1±0.50 (***)	3.6±0.88 (***)	1.7±0.65	1.2±0.90	2.5±0.40 (*)
	30mg/kg			1.1±0.33	1.2±0.52	3.1±0.57 (**)
	100mg/kg			1.1±0.33	1.7±0.79	

\*: p<0.05、\*\*: p<0.01、\*\*\*: p<0.001 (溶媒投与群に対する有意差。ダネット法)

・セビメリン皮下瞬時投与による唾液、涙液、汗分泌作用、組織増殖作用を示す表である。唾液、涙液及び汗分泌作用は化合物A投与10分後の、また腺細胞増殖作用は化合物A投与6時間後の結果を表す。(溶媒投与群を1としたときの薬剤投与群の反応亢進倍率。平均値±標準偏差)

表5. ピロカルピン皮下持続投与による唾液腺、涙腺、及び汗腺の反応

評価項目		唾液	涙液	腺細胞増殖		発汗
				唾液腺	涙腺	
		溶媒群に対する反応倍率				
皮下 持続 投与	溶媒	1	1	1	1	1
	0.039mg	1.1±0.04	0.81±0.02			1.1±0.10
	0.078mg	1.5±0.08	1.1±0.13			1.2±0.07
	0.16mg	2.9±0.14 (***)	1.1±0.14	0.42±0.06	1.4±0.33	1.2±0.03
	0.31mg	2.8±0.24 (***)	1.1±0.12	1.1±0.20	2.0±0.28 (*)	1.4±0.08 (**)

\*: p<0.05, \*\*: p<0.01, \*\*\*: p<0.001 (溶媒投与群に対する有意差。ダネット法)

・ピロカルピン皮下持続投与による唾液、涙液、汗分泌作用、腺細胞増殖作用を示す表である。(溶媒投与群を1としたときの薬剤投与群の反応亢進倍率。平均値±標準偏差)

・各投与量を投与速度で表すと以下ようになる。

0.00156、0.00312、0.0064、0.0124mg/h

表6 セビメリン皮下持続投与による唾液腺、涙腺、及び汗腺の反応

評価項目		唾液	涙液	腺細胞増殖		発汗
				唾液腺	涙腺	
		溶媒群に対する反応倍率				
皮下 持続 投与	溶媒	1	1	1	1	1
	0.16mg	0.98±0.10	1.3±0.05			1.2±0.07
	0.31mg	1.0±0.12	1.1±0.09			1.2±0.10
	0.63mg	1.5±0.11 (*)	1.4±0.18	0.87±0.05	1.4±0.28	1.4±0.16
	1.25mg	1.7±0.17 (**)	1.3±0.04	0.45±0.12	1.3±0.70	1.6±0.16 (*)

\*: p<0.05, \*\*: p<0.01, (溶媒投与群に対する有意差。ダネット法)

・セビメリン皮下持続投与による唾液、涙液、汗分泌作用、腺細胞増殖作用を示す表である。(溶媒投与群を1としたときの薬剤投与群の反応亢進倍率。平均値±標準偏差)

・各投与量を投与速度で表すと以下のようになる。

0.0064、0.0124、0.0252、0.05mg/h

## II. 化合物Aの第一相試験(経口投与)

健常成人男子に化合物Aを単回経口投与し、唾液分泌作用及び薬物体内動態について評価した。

### 方法

被験者への薬剤投与は盲験法により行われた。

被験者を注意深く観察するために経時的に唾液量、発汗、及び薬物体内動態(血漿中、尿中未変化体濃度)を測定した。

### 結果

唾液分泌の促進作用は、10mgの投与量から認められ、40mgでは全例で発現した。一方、発汗は10mg投与群で6例中1例に、60mg投与群では6例中5例で認められた。表4はこの試験で得られた薬動力学パラメーターを示す。

表7. 化合物A投与時の自他覚症状まとめ

投与量	0 mg	5 mg	10mg	20 mg	40 mg	60 mg
例数	12	6	6	6	6	6
唾液分泌増加	0	0	2	2	6	5
発汗	0	0	1	0	0	5

表8.単回経口投与した時の血漿中化合物Aの薬動学的パラメーター

用量 (mg)	例数	Cmax (ng/ml)	Tmax (hr)	AUC <sub>0-∞</sub> (ng/hr/ml)	T1/2 (hr)
5	6	19.8±5.2	1.5±0.55	117.6±41.5	3.89±0.81
10	6	35.3±10.5	1.17±0.41	180.5±77.6	3.42±0.67
20	6	68.1±13.0	2.00±0.63	410.1±106.8	3.88±0.67
40	6	151.0±24.1	1.67±0.82	1,010.1±323.2	3.78±0.59
60	5	266.0±25.2	1.60±0.55	1,482.3±371.1	3.20±0.79

(平均値±標準偏差)

## 実施例3(徐放性ハイドロゲル形成性製剤)

化合物A、ハイドロゲル形成基剤としてポリエチレンオキサイド及び親水性基剤としてポリエチレングリコールを含む以下の組成ユニットからなる混合粉末を、乳鉢及び乳棒を用いて均質化するまで充分混合することにより調製した。調製した混合粉末を臼に充填し、オイルプレス打錠機にて直径9.5mm×9.5Rの杵を用い、打錠圧1000 kg/杵とし、圧縮成形することにより、重量420mgの錠剤を製造した。

化合物A 20mg

ポリエチレンオキサイド(Polyox 303;m.w. 700万) 200mg

ポリエチレングリコール(PEG6000;m.w. 8000) 200mg

計 420mg

## 実施例4(カウンターポリマーを配合した徐放性ハイドロゲル形成性製剤)

化合物A、ポリエチレンオキサイド、ポリエチレングリコール及び化合物Aと反対電荷を有するカウンターポリマーとしてカルボキシビニルポリマーを含む以下の組成ユニットからなる混合粉末を、乳鉢及び乳棒を用いて均質化するまで充分混合することにより調製した。調製した混合粉末を臼に充填し、オイルプレス打錠機にて直径9.5 mm×9.5 Rの杵を用い、打錠圧1000kg/杵とし、圧縮成形することにより、重量42

0mgの錠剤を製造した。

化合物A	20mg
ポリエチレンオキサイド (Polyox 303;m.w. 700万)	150mg
カルボキシビニルポリマー (カーボポール 971P)	50mg
ポリエチレングリコール (PEG6000;m.w. 8000)	200mg
計	420mg

#### 比較例2(速放出性製剤)

以下の組成ユニットから成る混合粉末は、化合物A、賦形剤として乳糖を含む以下の組成ユニットからなる混合粉末を、乳鉢及び乳棒を用いて均質化するまで充分混合することにより調製した。調製した混合粉末を臼に充填し、オイルプレス打錠機にて直径9.5mm×9.5Rの杵を用い、打錠圧1000kg/杵とし、圧縮成形することにより、重量420mgの錠剤を製造した。

化合物A	20mg
乳糖	400mg
計	420mg

#### 実験例2(溶出試験)

実施例3、実施例4及び比較例2の各製剤からの薬物放出特性は、日本薬局方溶出試験法第二法(パドル法)により評価した。試験液として日局崩壊試験法第2液(JP2液;pH6.8) 500mLを用い、シンカーは使用せず、パドル回転速度200rpmで試験した。試験開始一定時間後にサンプリングを行い、紫外分光光度計にて試験液中の薬物を定量した。紫外分光光度計の測定波長は195.4nmとした。得られた結果を図1に示した。

#### (結果及び考察)

実施例3からの薬物放出は比較例2に比し顕著に遅延した。これは、ハイドロゲルマトリックスの形成により、製剤の崩壊が抑制されたためと考えられる。実施例4からの薬物放出は実施例3に比し、さらに遅延した。化合物Aは塩基性薬物であり、さらにその分子内に親水性部と疎水性部からなる両親媒性構造を有するため、試験液中でカチオン性の分子ミセルを形成すると考えられる。したがって、化合物Aと反対電荷を

有するアニオン性のカウンターポリマー(カルボキシルビニルポリマー)を添加することにより、ミセル表面のカチオンと静電的な相互作用を形成し、ハイドロゲルマトリックスからの薬物拡散が抑制され、薬物放出が遅延したと推察される。

実施例3および実施例4で示した該医薬組成物からの薬物放出速度は、任意に(例えば、約2時間から約24時間に亘る)制御可能であり、WO9406414、US6436441、US20030203024、あるいはWO2003/041656等に記載されているように、ハイドロゲル形成高分子の配合量、親水性基剤との配合比、カウンターポリマーの配合量、さらには、二種類以上のカウンターポリマーの組み合わせ等を適宜調節することにより達成することができる。

以上より、ハイドロゲルマトリックスの適用あるいはカウンターポリマーの配合により化合物Aの徐放化が示された。したがって、これら徐放性製剤により、本発明における化合物Aを徐放化できることが示された。

#### 産業上の利用可能性

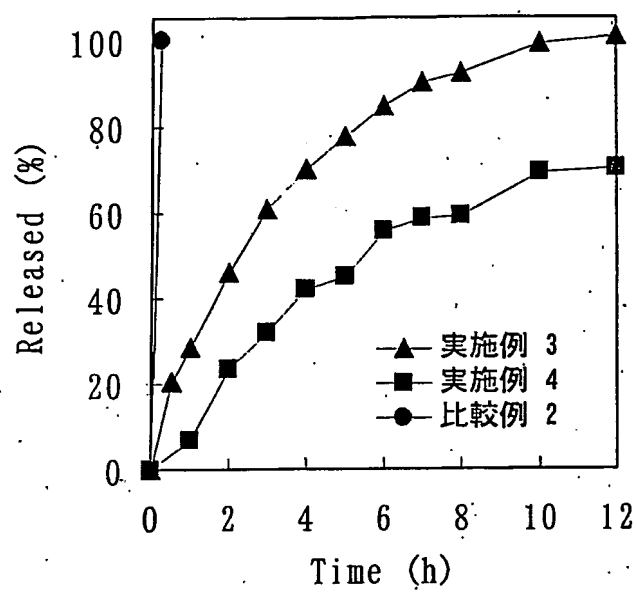
- [0106] 本発明は、発汗作用を伴わず涙液及び唾液分泌作用を促す涙液及び唾液乾燥症治療用医薬組成物の提供を可能としたものとして、更には徐放化することにより発汗作用を伴わず涙腺及び唾液腺細胞増殖作用を有する涙液及び唾液乾燥症治療用医薬組成物の提供を可能としたものとして有用である。

## 請求の範囲

- [1] (一)－(S)－2, 8－ジメチル－3－メチレン－1－オキサー－8－アザスピロ[4. 5]デカン、またはその製薬学的に許容される塩を有効成分とする涙液及び唾液乾燥症治療用医薬組成物。
- [2] 有効成分が、請求項1記載の化合物のL－酒石酸塩1水和物である請求項1記載の涙液及び唾液乾燥症治療用医薬組成物。
- [3] 選択的涙液及び唾液分泌促進作用を有する請求項1記載の医薬組成物。
- [4] 腺細胞増殖作用を有する請求項1又は3記載の医薬組成物。
- [5] 徐放性製剤形態を有する請求項1又は3記載の医薬組成物。
- [6] 請求項1記載の化合物、またはその製薬学的に許容される塩と、徐放性医薬担体とを含有する、請求項5記載の医薬組成物。
- [7] リウマチ、自己免疫疾患、内科疾患、加齢による唾液腺及び涙腺の萎縮、アレルギー性角結膜炎、ウイルス性疾患、放射線照射による唾液腺及び涙腺障害、加齢、精神的疲労、薬物投与時の副作用を原因とする乾燥症を適応症とする請求項2に記載の医薬組成物。



1 / 1



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/018310

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K31/438 (2006.01), A61P1/02 (2006.01), A61P27/02 (2006.01), A61P43/00 (2006.01), C07D491/107 (2006.01)

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K31/438 (2006.01), A61P1/02 (2006.01), A61P27/02 (2006.01), A61P43/00 (2006.01), C07D491/107 (2006.01)

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho	1922-1996	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2005
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2005	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2005

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)  
REGISTRY (STN), CAPLUS (STN), BIOSIS (STN), EMBASE (STN), MEDLINE (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JP 2003-063964 A (Senju Pharmaceutical Co., Ltd.), 05 March, 2003 (05.03.03), Claims; page 3, left column, lines 5 to 13; page 5, left column, lines 28 to 36; examples (Family: none)	1-7
Y	JP 07-126163 A (TheraTech Inc.), 16 March, 1995 (16.05.95), Page 4, right column, line 20 to page 5, right column, line 26; examples (Family: none)	1-3, 5-7

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
11 November, 2005 (11.11.05)

Date of mailing of the international search report  
22 November, 2005 (22.11.05)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/018310

## C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JP 06-024981 A (Snow Brand Milk Products Co., Ltd.), 01 February, 1994 (01.02.94), Claims; page 2, left column, line 38 to page 4, right column, line 7; examples (Family: none)	1-4, 7
Y	WO 2001/078686 A1 (Yamanouchi Pharmaceutical Co., Ltd.), 25 October, 2001 (25.10.01), Page 7, line 2; page 17, line 8 to page 18, line 13 & US 2002/0028240 A1 & EP 1275381 A1	5, 6
Y	WO 1994/006414 A1 (Yamanouchi Pharmaceutical Co., Ltd.), 31 March, 1994 (31.03.94), Page 2, line 10 to page 3, line 1; page 5, line 18 to page 8, line 18; examples & JP 2001-010951 A & US 2003/0203024 A1 & EP 0661045 A1	5, 6
Y	IWABUCHI, Y. et al., Salivary Secretion and Histopathological Effects after Single Administration of the Muscarinic Agonist SNI-2011 in MRL/Ipr Mice, Archives Internationales de Pharmacodynamie et de Therapie, 1994, Vol.328, No.3, pages 315 to 325	4